



TITLE:

急性期における脳血管閉塞の血行 再建に関する実験的研究：特に脳代 謝を中心として

AUTHOR(S):

小山, 照夫

CITATION:

小山, 照夫. 急性期における脳血管閉塞の血行再建に関する実験的研究：
特に脳代謝を中心として. 日本外科宝函 1975, 44(3): 214-225

ISSUE DATE:

1975-05-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208068>

RIGHT:

急性期における脳血管閉塞の血行再建に 関する実験的研究

—特に脳代謝を中心として—

岩手医科大学医学部外科学教室第2講座 (主任：金谷春之教授)

小 山 照 夫

〔原稿受付：昭和50年2月4日〕

An Experimental Study on Revascularization of Cerebral Infarction at the Acute Stage; Especially on Cerebral Metabolism

TERUO OYAMA

Department of 2nd Surgery, Iwate Medical University School of
Medicine (Director : Prof. Dr. HARUYUKI KANAYA)

Abstract

Changes in cerebral metabolism were investigated in dogs by gasometric analysis of blood samplings which were taken from the axillary artery and the left transverse sinus, when the left middle cerebral artery (MCA) was occluded with a Heifetz clip for 6 hrs. Cerebral metabolism was also examined in 3 groups having a 20 min., a 1 hr. and a 3 hrs. occlusion of the MCA, the examination being made 6 hrs. after removal of the clip in the group.

Acidosis, which was already confirmed by a decreased pH of the arterial blood, increased gradually during each group. It was considered that acidosis was a combination of respiratory acidosis caused by brain damage and metabolic acidosis caused by cerebral pathometabolism.

When the MCA was occluded for 6 hrs., cerebral metabolism increased with cerebral pathometabolism. After a 20 min. occlusion of the MCA, the cerebral metabolism did not change remarkably. The cerebral metabolism in a group with occluded MCA for 1 hr. continued at the increased level after releasing the clip on MCA. The cerebral metabolism increased with MCA occlusion for 3 hrs., however, after removal of the clip it decreased.

Brain edema was confirmed by autopsy in each group after removal of the clip. Abnormal waves appeared on EEG after reflow of the occluded MCA in the 1 and 3 hrs. occluded group. It may be certain that recirculation of the occluded MCA at the acute stage will adversely affect the cerebral function.

Increased cerebral metabolism, brain edema and electroencephalographical abnormalities

Key words: MCA occlusion, Recirculation, Cerebral metabolism Brain edema.

Present address: Department of 2nd, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Iwate, Japan. 〒020

such as slow waves observed in a group of MCA occluded for 1 hr. will suggest uncoupling of oxidative phosphorylation in the brain. This may suggest that cerebral metabolism will be disturbed irreversibly around 1 hr. after the MCA occlusion.

I 緒 言

最近、わが国でも脳血管障害のうち、特に脳血管閉塞の頻度が上昇し、その治療法の確立が急務となってきた。脳血管閉塞の治療法は脳循環、脳代謝改善剤、血栓溶解剤などによる内科的血行再建、側副血行路形成術や血栓摘出術などの外科的療法が行なわれているが、それらの治療効果に関しては賛否両論がある²⁾⁴⁾⁵⁾¹⁷⁾³²⁾³⁷⁾⁴⁴⁾⁴⁹⁾⁵¹⁾。このように諸家の見解の一致をみないのは、脳血管閉塞の脳循環や脳代謝に関する研究に経時的研究が少なく⁹⁾¹¹⁾¹⁹⁾、急性期と慢性期と混同して論じられるなど多くの問題点があるためである。また血流再開に関する研究も少ないため、急性期脳虚血に対する脳組織や脳血管の反応と、血流再開に対するそれらの反応が解明されるなら多くの問題点が解決されるとも言えるのである。

著者は脳血管閉塞に対する血行再建の意義を明らかにする目的で、急性期における閉塞および血行再開に伴う脳代謝の変化を経時的に追求し、興味ある知見を得たので報告する。

II 実験方法

雑種成犬（体重 7-12 kg）14 頭を性に関係なく用いた。

実験の block diagram を Fig. 1 に示す。ペントバルビタールソーダ（25-30 mg/kg）による静脈麻酔

脈内注射と、半閉鎖式レスピレーターにより室内空気による毎分20回の人工呼吸を行なった。体温は保温ランプにより一定に保った。

左側腋窩動脈を露出して外径 2 mm のポリエチレンカニューレを挿入し、続いて左側下顎下部切開により 1t. retroglenoid vein を露出し、それを通して 1t. transverse sinus 迄外径 1.35 mm のポリエチレンカニューレを挿入して各々をヘパリン加生理的食塩水にて flush した。

動脈血圧は左側大腿動脈より誘導された圧力をエレクトロノメーター（日本光電 MPU-0.5-290-0-III 型圧力計）に接続し、脳静脈血圧は 1t. transverse sinus に挿入したカニューレからの圧力をエレクトロノメーター（日本光電 LPU-0.1-350.0-II 型圧力計）に接続して、各々 6L4 型歪計（三栄測器）で増幅して 8S 型ペンガルバノメーター（三栄測器）で同時に連続記録した。

脳波は直径 2.5mm の鉄製ネジを用いて、両側側頭頭頂部の皮質脳波を単極誘導で脳波計（三栄測器 EG 900）に随時記録して実験の参考とした。

Cyrus⁷⁾ の方法に準じて 1t. temporal approach により直径約 1.5cm の craniectomy を行い、microscope を用いて左側中大脳動脈（MCA）起始部を露出した。露出脳は体温程度に温めた生食に浸した綿布にて保護した。

実験は Heifetz clip により、MCA 起始部を 6 時間閉塞したもの 6 例、20 分閉塞後解除して 6 時間観察したもの 3 例、1 時間閉塞後解除して 6 時間観察したもの 3 例、3 時間閉塞後解除して 6 時間観察したもの 2 例に行なった。

動脈血検体は左側腋窩動脈内のカニューレから、脳静脈血検体は 1t. transverse sinus 内のカニューレで静脈圧測定を一時中断して、ヘパリンで内腔を flush した注射器に各々 1 ml を採取した。検体は直接電極法（Radiometer 社 BGA 3A-MK₂）により水素イオン濃度（pH）、酸素分圧（PO₂）、炭酸ガス分圧（PCO₂）を測定した。検体採取時期は 6 時間閉塞例では閉塞前と閉塞後 1 時間毎に採取した。20 分および 1 時間閉塞例では閉塞前、閉塞解除直前と解除後 1 時間毎に、また 3 時間閉塞例では閉塞前と閉塞中 1 時間毎に、そし

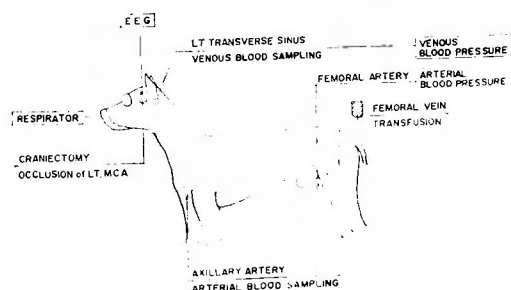


Fig. 1 Schematic block diagram

の後、気管内挿管を行いサクシニールコリンの随時静

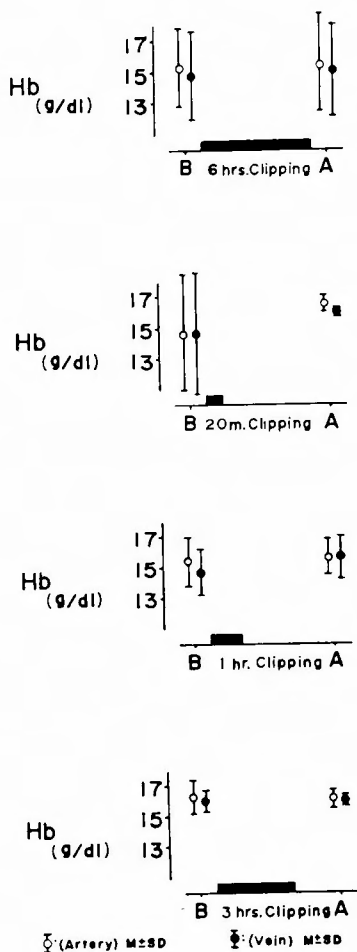


Fig. 2 Changes in hemoglobin
B: before clipping
A: after procedure was finished
■: length of clipping interval

て解除後も1時間毎に採取した。各実験の開始前と終了後に、シアンメトヘモグロビン法により動、静脈血のヘモグロビン(Hb)を測定し、前後に大差がないことを確認してから各々の平均値を計算に用いた(Fig. 2)。

全ての測定値を利用し blood gas calculator (Radiometer 社 BGC 1) により, base excess (BE), 重炭酸イオン (HCO_3^-) を求め, 炭酸ガス含量 (CO_2 Cont.) は次式 $\text{CO}_2\text{Cont. (vol\%)} = (0.0301 \times \text{PCO}_2 + \text{HCO}_3^-) \times 2.226$ により計算した。酸素飽和度 ($\text{O}_2\text{Sat.}$) を求め酸素含量 ($\text{O}_2\text{Cont.}$) は $\text{O}_2\text{Cont. (vol\%)} = 0.023$

$\times \text{PO}_2 \times 100$ $760 + \text{Hb} \times \text{O}_2\text{Sat} \times 1.34 / 100$ により計算し, 動静脈酸素較差 ($(\text{A}-\text{V})\text{O}_2$), 静動脈炭酸ガス較差 ($(\text{V}-\text{A})\text{CO}_2$) を求め, その比として脳呼吸商 (RQ) を求めた。

III 実験成績

MCA 閉塞および解除の実験では, 6時間閉塞群6例のうち1例が閉塞後4時間を過ぎて原因不明のまま死亡した。20分閉塞の3例中1例, 1時間閉塞の3例中1例, そして3時間閉塞の2例中1例が死亡した。

1. pH

MCA を6時間閉塞した実験と, 20分, 1時間, 3時間閉塞した後, 解除した実験の動、静脈血 pH(apH, vpH) の変化を平均値と標準偏差を用いて対比させた

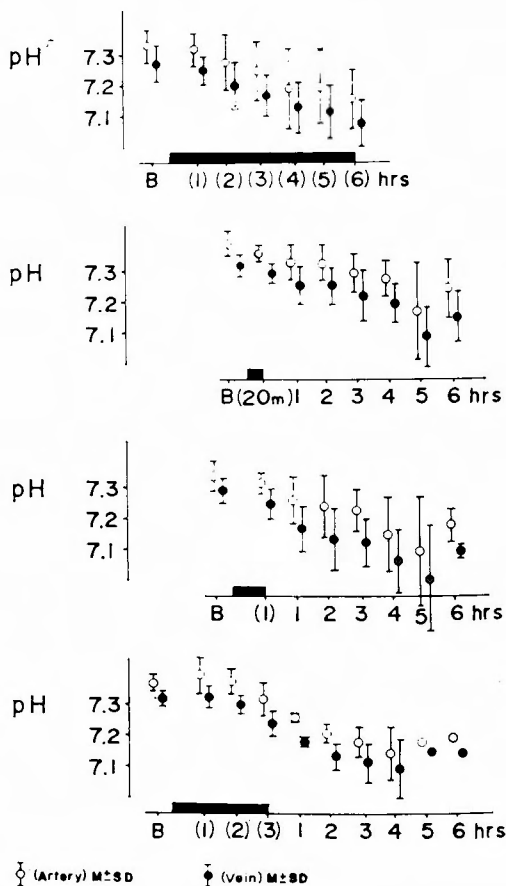


Fig. 3 Changes in pH
B: before clipping
■: length of clipping interval

ものが Fig. 3 である。MCA 閉塞前の apH は各群とも 7.233-7.432 の間にあり、平均 7.349 ± 0.049 である。vpH は 7.167-7.359 で、平均 7.296 ± 0.049 である。6 時間閉塞群の apH, vpH はともに低下傾向を示し、2-3 時間後に推計学的に有意の変化となる。閉塞および解除実験群では閉塞解除後に apH, vpH の低下する傾向に差がなく、実験法による特徴的变化はなかった。

2. PO_2

動、静脈血の酸素分圧 (PaO_2 , PvO_2) の変化を対比させたものが Fig. 4 である。6 時間閉塞群では MCA

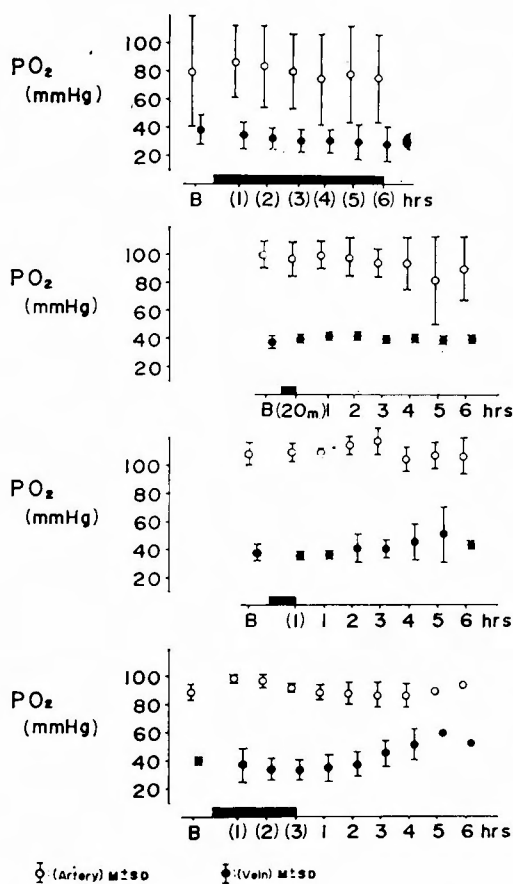


Fig. 4 Changes in oxygen tension
B: before clipping

■ : length of clipping interval

閉塞前の PaO_2 に大きな個体差があり、MCA 閉塞によってほとんど変化を受けないため PaO_2 の標準偏差はすべて大きく表われている。各群の PaO_2 変化に差

はないが、 PvO_2 は 1 時間および 3 時間閉塞群は解除後 3 時間頃より上昇の傾向がみられる。

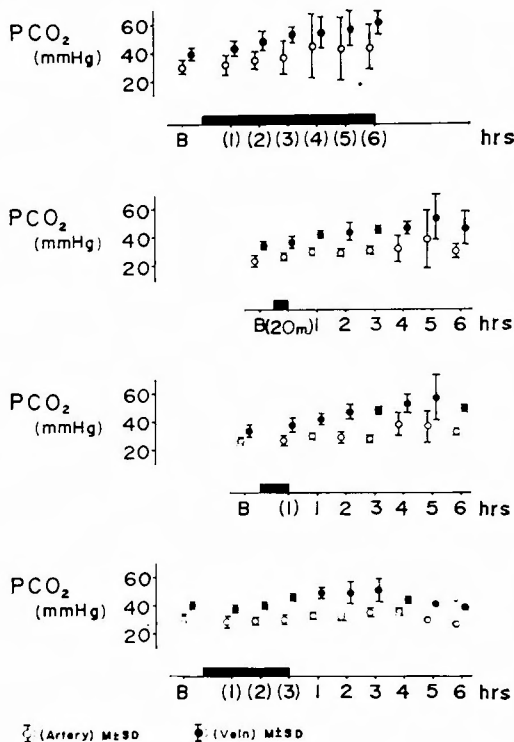


Fig. 5 Changes in carbon dioxide tension
B: before clipping

■ : length of clipping interval

3. PCO_2

Fig. 5 は動静脈血炭酸ガス分圧 ($PaCO_2$, $PvCO_2$) を対比させたものである。各群とも閉塞前の $PaCO_2$ は 20.8-37.3 mmHg の間で、平均 26.6 ± 8.3 mmHg の範囲にある。MCA 閉塞により 6 時間閉塞群は $PaCO_2$, $PvCO_2$ ともに上昇傾向を示す。閉塞解除群では $PaCO_2$ が閉塞解除後軽度の上昇を示し、 $PvCO_2$ は各群とも上昇傾向を示す。3 時間閉塞群では解除後 4 時間頃より $PvCO_2$ の低下傾向がみられる。

4. Base excess

Fig. 6 に示した base excess の変化率 (ΔBE) は各群とも動、静脈に差がない。6 時間閉塞群では閉塞後 6 時間で ΔBE が -5.3 mEq/l 前後となる。閉塞解除群では各群とも低下傾向を示すが、長時間 MCA 閉塞して解除したもの程、より強い低下傾向を示す。

5. (A-V)O₂

Fig. 7 は個々の例における (A-V) O₂ の変化を対比させたものである。6時間閉塞では減少傾向を示した2例以外は全体的に上昇傾向を示している。20分閉塞では1例で解除後3時間より軽度の上昇がみられるが、死亡した例でも死亡直前迄はほぼ一定で全体として大きな変化がない。1時間閉塞では全例が解除後も高値を保っている。3時間閉塞では解除後1時間頃か

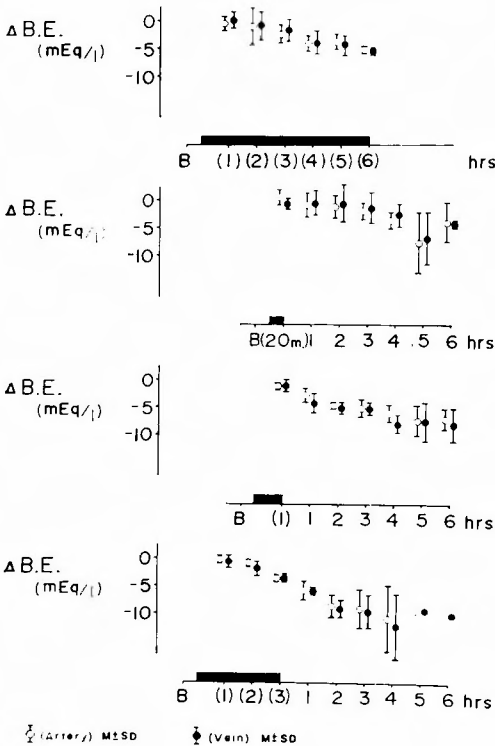


Fig. 6 Delta values of base excess
B : before clipping
■ : length of clipping interval

ら下降傾向を示している。

6. (V-A)CO₂

(V-A)CO₂ は Fig. 8 に示したように各群の例が大きな変動を示すが、6時間閉塞では死亡した例と、4時間で負の値になった例を除き上昇傾向を示している。20分閉塞では解除後死亡した1例を除き大きな変化がない。1時間閉塞では解除後高値を保っている。3時間閉塞では解除すると低下してくる。

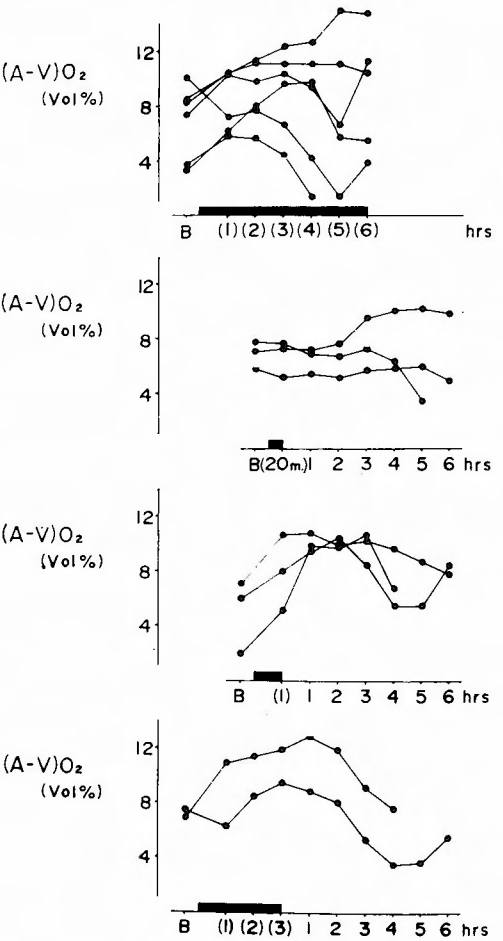


Fig. 7 Changes in arterial cerebral venous oxygen difference in each case
B : before clipping
■ : length of clipping interval

7. RQ

RQ も Fig. 9 にみるように、6時間閉塞では個体により変動が大きく一定の傾向がみられない。20分閉塞でも変動が大きい、しかし1時間および3時間閉塞ではむしろ変化が少ない。

8. 剖検脳の肉眼的所見

Fig. 10 は上が6時間閉塞の剖検脳、下が1時間閉塞のものである。6時間閉塞では全例に肉眼的脳腫脹がなかった。閉塞および解除群では、20分閉塞例で全例に、1時間閉塞例で3例中2例、3時間閉塞例で全例に程度の差はあるが脳腫脹が認められた。

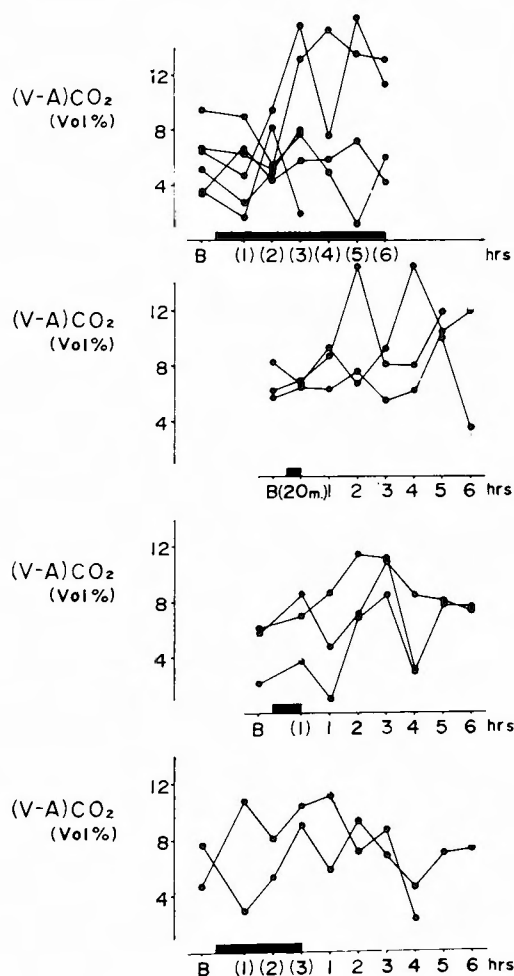


Fig. 8 Changes in cerebral venous-arterial carbon dioxide difference in each case

B : before clipping

■ : length of clipping interval

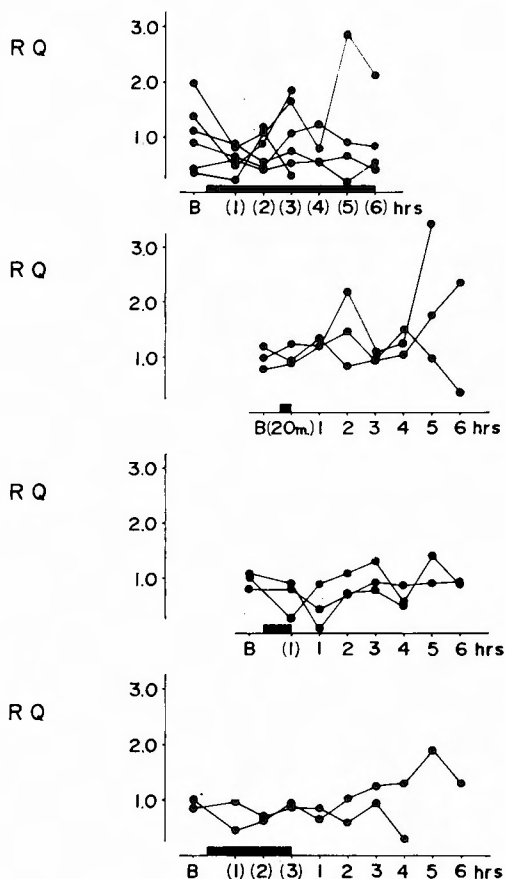


Fig. 9 Changes in cerebral respiratory quotient (RQ) in each case

B : before clipping

■ : length of clipping interval

9. 脳波

脳波は6時間閉塞群では死亡した1例を除き、大きな変化がみられなかった。20分閉塞群では死亡した1例では閉塞解除後4時間迄大きな変化がなく、他の2例も脳波上の変化を認めなかった。1時間閉塞では閉塞解除後3時間頃より1例に速波化、1例に徐波化が起り、死亡した1例では Fig. 11 に示すように解除後5時間18分頃より徐波化がみられ、約4分後に脳波平坦化して死亡した。3時間閉塞は1例で解除後3時間頃より脳波が徐波化して死亡し、他の1例では解除後2時間で速波化の傾向がみられた後に徐波化した。MCA 閉塞前から左右の脳波には電位差があり、これは開頭操作の影響と思われた。

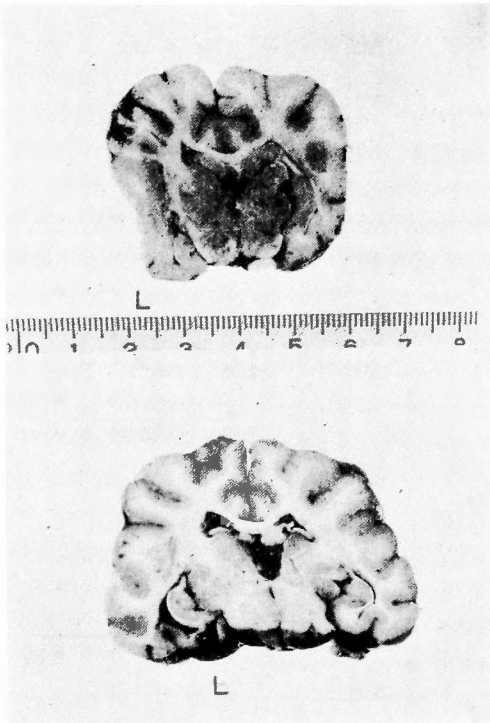


Fig. 10 Coronal section of dogs' brain
Upper: autopsied 6 hrs. after clipping
of the MCA
Lower: autopsied 6hrs. after releasing
of the clip on the MCA which
had occluded for 1hr.
L: clipped side

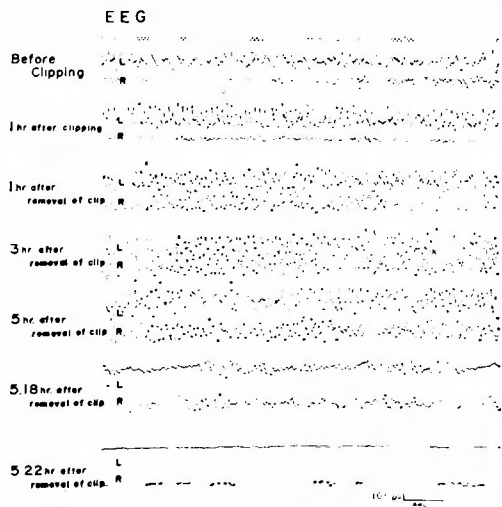


Fig. 11 EEG on bilateral pariete-temporal
lesion
L: clipped MCA R: non-clipped MCA

10. 動, 静脈血圧

動脈血圧と静脈血圧は Fig. 12 に示すように、6 時間閉塞群では時間の経過とともに低下したが、静脈血圧は呼吸性動揺の変化があったとしても、平均静脈血圧として 20 mmH₂O 以内の変化にとどまった。閉塞解除実験では20分閉塞および1時間閉塞例で解除後軽度の動脈血圧と静脈血圧の上昇を認め、3時間閉塞では動脈血圧に変化がなく徐脈化し、静脈血圧は死亡した1例で不変で、他の1例で解除後5時間より上昇した。

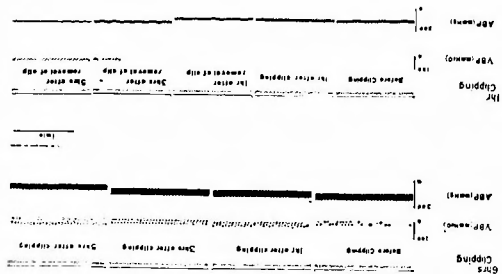


Fig. 12 Recording of cerebral venous
blood pressure VBP and arterial
blood pressure (ABP)

Ⅱ 考 察

脳血管閉塞に対する脳代謝の面からの研究は人間における Meyer²¹⁾²²⁾²³⁾のすぐれた報告があり、動物実験の報告も多い¹¹⁾。しかし、Epstein¹⁰⁾が犬で全例に脳血管閉塞病巣を作製可能としているとしても、犬では側副血行路が発達し⁸⁾、中大脳動脈閉塞起始部の閉塞では病巣が出きづらいたとする報告が多いため¹³⁾⁴¹⁾⁴²⁾、脳代謝の研究に犬を用いているものは少ない。著者は transverse sinus より静脈血を採取したが、Shinohara³⁶⁾は1側の頸動脈から注入した hydrogen gas は同側の大脳半球を通過し、同側の transverse sinus に還流していると述べている。これによれば1側の transverse sinus の静脈血は同側大脳半球の静脈血を代表しているものであり、中大脳動脈閉塞時には虚血病巣周辺の組織の静脈血として、また閉塞解除後には一部虚血病巣を通過した血液を含む静脈血として観察されられると思われる。その虚血病巣は Fig. 11 に示したように6時間閉塞でも大脳半球全体に比べ非常に小さなものであり、解除後も周辺部の変化の方が大きいため、著者が観察した静脈血は中大脳静脈閉塞側大脳半球全

体の変化として解決される。故に本実験の場合には実験動物に犬を用いたことは大きな問題ではないと思われる。

次に閉塞解除実験では Meyer ら⁹⁾¹⁹⁾ は猿で5分前後、Ames ら¹⁾ は兎で15分間、Hossmann ら¹⁴⁾ は猫で1時間、Crowell ら⁶⁾ は犬で約2時間、Olsson ら²⁹⁾ は猿で4時間、また Sundt ら³⁹⁾⁴⁰⁾ は猿および猫で3—6時間閉塞の後の影響を観察しているが、著者は閉塞時間の長短によって閉塞解除後の脳の反応性が変わるのではないかと考え、3種類の閉塞時間を設定した。すなわち20分は脳の虚血による障害の臨界値を過ぎた直後であり、1時間は脳の虚血障害が十分に完成されるであろう時間であり、3時間は臨時的に処置が行なわれ得る最短時間と考えたためである。また動、静脈血のガス分析で脳代謝を観察することは脳循環の影響が問題となるが考察を加える。

1. MCA 閉塞とアシドーシス

中大脳動脈を起始部で閉塞し6時間の経過を観察すると、 apH 、 aBE の低下と PaCO_2 の上昇が起る。閉塞前の apH は 7.328 ± 0.054 で、及川²⁸⁾ が $7.31-7.42$ 、太田³¹⁾ が 7.33 、森田²⁷⁾ が 7.33 と報告している正常範囲にある。この apH が MCA 閉塞により推計学的に有意の低下を示し、全身的なアシドーシスの状態に傾く。これは、Meyer ら²³⁾ の報告で脳硬塞の人間における apH が低値を示している事実と一致する。このアシドーシスは PaCO_2 の上昇から呼吸性アシドーシスが考えられ、 aBE の低下から代謝性アシドーシスが考えられる。アシドーシスを論じる場合血清電解質も問題となるが、著者が MCA 6時間閉塞の実験で3例の血清電解質の変化と尿量を測定した所では大きな変化はなかった。

陽圧式人工呼吸下の呼吸性アシドーシスを論ずる場合には種々の問題が考えられる。そのうち肺コンプライアンスの変化は1回換気量を多くすると起きないとされているが¹⁸⁾³⁵⁾、著者の成績では PaCO_2 の上昇にもかかわらず PaO_2 が変化しないことから1回換気量の比較的大きな過呼吸の状態になっていると思われる。このことは人工呼吸によるハイポキシアが起っていない。すなわち血液酸素化の障害がないことの証明でもある。Michenfelder²⁵⁾ によると吸気中の CO_2 を増やすと右→左シャントが減ると述べているわけであるから、 PaCO_2 が上昇していく過程ではシャントも起っていないと想像される。また人工呼吸による死腔量の変化があったとしても、Bergman³⁾ は PaCO_2 に

影響するのはわずかなものであまり意味がないとしている。平均気管内圧を高める陽圧呼吸では Wong ら⁴⁸⁾ によると右心内圧を上昇させ、右心室容積、右心室拍出量ともに減少させると言われている。しかし著者の成績では MCA 6時間閉塞時に動脈血圧が減少したとしても、閉塞解除では一定の傾向を示すものではなく、平均気管内圧の上昇が右心室の仕事量を低下させると言う報告⁴⁸⁾ と必ずしも一致しない。以上のことから、著者の実験における人工呼吸が肺換気能に影響を与えているとしても、肺実質の変化をきたしたり、血圧変動を介して肺循環を変化させるほどのものではなく、 PaCO_2 の上昇は人工呼吸による影響が少ないと判断せざるをえない。とするならば MCA 閉塞による PaCO_2 の上昇は小野³⁰⁾ が報告しているように、脳障害による肺の換気不全として理解されねばならず、その機序は脳障害時の肺水腫に関する一連の報告³³⁾⁴⁶⁾ から、卜部⁴⁵⁾ の言う迷走、交感神経刺激による影響として理解できるかもしれない。閉塞解除の実験で解除後1—2時間は PaCO_2 の上昇がなく、3—4時間後に軽度の上昇を示すのは肺 CO_2 クリアランスの変化が脳血流再開で抑制され、脳腫脹の出現により影響されるためであろう。

代謝性アシドーシスの原因としては強酸、アセトン体、乳酸、燐酸または硫酸などの強酸が添加される場合と、 HCO_3^- が減少する場合が考えられる。しかし本実験で強酸としての塩酸、硫酸、燐酸、アセトン体が添加されるとは考えづらく、 HCO_3^- の減少も消化管や腎からの排泄として想定することは困難である。すなわち、諸家の報告¹⁶⁾²⁶⁾ から考えて脳障害時には脳や血液に乳酸などの酸性代謝産物が増加するのが代謝性アシドーシスの原因となっていると思われる。いずれにしても、脳動脈閉塞によって全身的なアシドーシスが起るが、著者の成績でみかぎり Fig. 5 の PvCO_2 の変化は脳代謝や脳循環の影響としても、 vpH は apH とほぼ平行に変化し、 ΔBE に動静脈の差がないことから静脈血としての特性は認められない。Meyer and Denny-Brown¹⁹⁾ は頸動脈閉塞によって脳組織 pH が低下することを報告しているが、脳代謝の変化による影響が無視できないとしても、脳組織 pH の変化は全身的なアシドーシスの影響が大部分を占めるものと解釈される。

2. MCA 閉塞と脳代謝

動、静脈血のガス分析から脳代謝の変化を推察するには、脳循環量の変化を考慮に入れねばならない。先

述したように、著者の実験における静脈血標本は、6時間閉塞では虚血病巣周辺の組織の静脈血として、また閉塞解除では一部虚血病巣を通過した血液を含む静脈血として観察されている。Yamaguchi ら⁵⁰⁾によれば中大脳動脈閉塞時の閉塞部位周辺脳組織では \log_{10} CBF が PaCO_2 と正比例すると述べている。これによれば、著者の実験における6時間閉塞では、経時的に上昇する PaCO_2 により脳循環量は増加していくものと思われる。閉塞解除では、Ames ら¹⁾が報告した no-reflow phenomenon がある場合は、6時間閉塞と同じ条件下で大脳半球全体の脳血流は PaCO_2 の軽度の上昇により増加しているものと思われる。no-reflow phenomenon が起らない場合には虚血病巣を通過した血液が含まれるため、大脳半球全体の脳循環量は増加するものと思われる。Sundt ら^{39,40)}も MCA 閉塞により減少した脳血流が閉塞解除後に増加したと報告している。

本実験の6時間閉塞では6例中4例で $(\text{A-V})\text{O}_2$ と $(\text{V-A})\text{CO}_2$ の上昇傾向を示すが、これは脳循環量の増加による $(\text{A-V})\text{O}_2$ の低下を越えた脳代謝の亢進によるものと思われる。他の2例は $(\text{A-V})\text{O}_2$ が減少傾向を示す。このうち1例は死亡した例であり、他の1例は $(\text{V-A})\text{CO}_2$ が4時間目から負の値を示した例である。Meyer ら^{21,22)}の報告では脳梗塞症例の酸素消費量やブドウ糖消費量は正常値より低く、脳代謝の低下を示して著者の成績とは相反する。これは彼らの成績が臨床例を対象とするものであり、しかも慢性期のものであり、代謝が急性期とは異なった状態にあるためと考えられる。

一方、本実験では RQ が個体により種々の変動を示し、また乳酸などの酸性代謝産物の増加によると思われる BE の低下があるなど異常代謝の存在が想像される。文献的にみても犬の脳底動脈閉塞では嫌氣的解糖が起りうる¹¹⁾、糖尿病のような全身的な異常状態ではケトン体すら代謝される²⁴⁾。すなわち、本実験では種々の異常代謝が $(\text{A-V})\text{O}_2$ $(\text{V-A})\text{CO}_2$ を上昇させ見掛上の脳代謝亢進を示しているものと思われる。

MCA 閉塞を解除して脳代謝をガス分析から観察した報告⁴⁷⁾は少ないが、MCA 閉塞では血液脳関門が破壊され^{29,37)}血流再開によって脳浮腫が進行する^{39,40)}ことは報告されている。著者の閉塞解除実験でも脳腫脹が出現し、MCA 閉塞が脳血管の透過性に影響を与えていると思われる。この時静脈血圧は大きな変動がないことから、脳腫脹が脳血流抵抗を増加させて脳血

流に大きな影響を与えているとは考えられない。 $(\text{A-V})\text{O}_2$ と $(\text{V-A})\text{CO}_2$ をみると、20分の MCA 閉塞では閉塞解除後死亡した1例を除き大きな変化がなく、1時間閉塞では高値を示し、3時間閉塞では閉塞解除後に低下してくる。先に述べたように、6時間閉塞では脳の異常代謝が見掛上の脳代謝亢進として解釈されるが、閉塞解除実験の RQ をみると、20分閉塞では変動が大きく異常代謝の存在が想像され、1時間閉塞と3時間閉塞ではむしろ RQ の変動は少ない。これに対し、BE の低下は MCA 閉塞の時間が長い程強く現われ、脳波は20分閉塞で変化が少なく、1時間と3時間閉塞では徐波化の傾向が強い。すなわち、20分閉塞と1時間および3時間閉塞では脳代謝の形態が異なり、20分閉塞では種々の異常代謝も起りうるが、閉塞時間が長くなると ΔBE 低下傾向が強くなり、血流再開によって高度異常と思われるアシドーシスが起り、脳障害が増強される。しかし、1時間閉塞で $(\text{A-V})\text{O}_2$ 、 $(\text{V-A})\text{CO}_2$ が高値を示して脳代謝が亢進しているように見えるのは、RQ や脳波、脳腫脹の状態と矛盾したものに思われる。

Sato ら³⁴⁾はミトコンドリアの磷酸化が障害されると脳浮腫が起き、磷酸化が障害されるのは脂質の破壊が進むことにより、あるいは遊離脂肪酸の利用が悪くなることにより遊離脂肪酸が増えたためであろうと述べている。また、Teraura ら⁴³⁾は脳浮腫が起り脳波が徐波化するのに脳代謝が亢進していくのは、ATP 産生の過程の磷酸化の uncoupling で、脳浮腫の進行する過程の重要な随伴条件と考察している。著者の1時間閉塞実験の成績はこの条件にあてはまり、3時間閉塞では異なった成績を示すのは MCA 閉塞による脳代謝の障害が可逆的であるか、非可逆的な変化となるかの時間的な境界が1時間前後にあることを暗示するものである。

以上、著者の成績では MCA 閉塞の解除による血流再開は脳腫脹をひき起し、1時間を越える閉塞解除の場合には MCA 閉塞を継続するより悪条件に落ちていることを示している。臨床的には血流再建術を行ない良好な成績を修めているものと^{17,51)}、血流再建術が非手術例より成績不良であるとする報告^{2,32)}などがあるが、これは種々の治療法が加味されたり、個体差が存在するためであろう。閉塞実験ではヘパリン投与でさえ病態を変化させる^{12,20,38)}と報告されているが、脳病態生理を論ずる場合には薬剤の影響などにより厳密に考察しなければならない。

実験的な側副血行路形成術で成績の良いものが報告されているが⁶⁾、著者の成績と異なるのは、側副血行路はMCA閉塞より末梢部で形成され、脳血管分岐形態の特徴¹⁵⁾を変えることになり、血液流入圧や流入量が閉塞解除実験と同程度であるとして比較できるかどうか疑問である。

つまり、脳血管閉塞の急性期では虚血病巣外脳組織も異常状態となり、閉塞解除による血流再開で脳腫脹や磷酸化の uncoupling のような異常状態が起る危険性がある。しかし、脳病態に対する十分な注意と治療が行なわれるか、側副血行路形成術のような脳血流動態の異なる方法で加療されるならば、臨床的にも良好な成績が得られる可能性があると思われる。

V 結 語

中大脳動脈閉塞解除に対する脳病態生理を解明するために、動脈血および脳静脈血のガス分析を行なった。得られた知見は以下の如くである。

1. 中大脳動脈閉塞または解除を行なうと全身的なアシドーシスが起り、脳障害の影響による呼吸性アシドーシスと、脳の異常代謝による代謝性アシドーシスが認められた。

2. 中大脳動脈閉塞により脳の異常代謝が起り、見掛上の脳代謝亢進となる。

3. 中大脳動脈閉塞解除により、20分閉塞では脳の異常代謝があり、1時間閉塞では閉塞解除後に脳代謝は上昇する。

4. 1時間の中大脳動脈閉塞解除では脳代謝は亢進し、脳腫脹が起り脳波が徐波化して磷酸化の uncoupling が起っていると思われた。

5. 以上の所見から中大脳動脈閉塞により、全身的なアシドーシスと脳の異常代謝が起り、急性期閉塞解除によって、より病態が悪化すると考えられた。

6. MCA 閉塞による脳代謝の障害が可逆的であるか、非可逆的变化となるかの時間的な境界が1時間前後にあることを暗示するものである。

なお、本論文の要旨は第15回日本脈管学会総会において報告した。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った金谷春之教授、ならびに常に多大の御協力をいただいた大内忠雄講師に深謝するとともに、教室員各位に感謝いたします。

References

- 1) Ames, III A., Wright, R. L., Kowada, M., Thurston, A. B. J. M. and Majno, G.: Cerebral ischemia II The no-reflow phenomenon. *Am. J. Path.* **52**: 437-453, 1968.
- 2) Bauer, R. B., Meyer, J. S., Fields, W. S., Remington, R., Macdonald, M. C., and Callen, P.: Joint study of extracranial arterial occlusion, III. Progress report of controlled study of long-term survival in patients with and without operation. *J.A.M.A.* **208**: 509-519, 1969.
- 3) Bergman, N. A.: Effects of varying respiratory waveforms on gas exchange. *Anesthesiology*, **28**: 390-395, 1967.
- 4) Blaisdell, W. F., Clauss, R. H., Galbraith, J. G., Imparato, A. M., and Wylie, E. J.: Joint study of extracranial arterial occlusion, IV. A review of surgical considerations. *J.A.M.A.* **2**: 1889-1895, 1969.
- 5) Chou, S. N.: Embolectomy of middle cerebral artery, Report of a case. *J. Neurosurg.* **20**: 161-163, 1963.
- 6) Crowell, R. M., and Olsson, Y.: Effect of extracranial-intracranial vascular bypass graft on experimental acute stroke in dogs. *J. Neurosurg.* **38**: 26-31, 1973.
- 7) Cyrus, A. E., Close, A. S., Foster, L. L., Brown, D. H., and Ellison, E. H.: Effect of low molecular weight dextran on infarction after experimental occlusion of the middle cerebral artery. *Surgery*, **52**: 25-30, 1962.
- 8) De La Torre, E., Netsky, M. G., and Meschan, I.: Intracranial and extracranial circulations in the dog—Anatomic and angiographic studies. *Am. J. Anat.* **105**: 343-381, 1959.
- 9) Denny-Brown, D., and Meyer, J. S.: The cerebral collateral circulation, 2. Production of cerebral infarction by ischemic anoxia and its reversibility in early stages. *Neurology*, **7**: 567-579, 1957.
- 10) Epstein, J. A., and Lennox, M. A.: Electroencephalographic study of experimental cerebrovascular occlusion. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **1**: 491-502, 1949.
- 11) Fujishima, M., Scheinberg, P., and Reinmuth, O. M.: Effects of experimental occlusion of the basilar artery by magnetic localization of iron filings on cerebral blood flow and metabolism and cerebrovascular responses to CO₂ in the dog. *Neurology*, **20**: 925-932, 1970.
- 12) 長谷川恒雄: 実験的脳血管障害. *神経進歩*. **45**: 333-344, 1961.

- 13) 半田 肇 : 脳動脈閉塞と脳病変、とくに既存動脈吻合循環の重要性について. 臨床神経学, **4** : 392-394, 1964.
- 14) Hossmann, K. A., and Lechtape-Grüter, H. : Blood flow and recovery of the cat brain after complete ischemia for 1 hour. *Europ. Neurol.* **6** : 318-322, 1972.
- 15) 勝木司馬之助, 朝長弘道 : 脳血管の構築学的特性—合成樹脂注入法による検討—神経進歩, **5** : 277-289, 1961.
- 16) Kjällquist, A., Siesjö, B. K., and Zwetnow, N. : Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood flow and on cerebral venous pO_2 , pCO_2 , pH, lactate and pyruvate in dogs. *Acta Physiol. Scand.* **75** : 267-275, 1969.
- 17) Loughheed, W. M., Gunton, R. W., and Barnett, H. J. M. : Embolectomy of internal carotid, middle and anterior cerebral arteries, Report of a case. *J. Neurosurg.* **22** : 607-609, 1965.
- 18) Mead, J., and Collier, C. : Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* **14** : 669-678, 1959.
- 19) Meyer, J. S., and Denny-Brown, D. : The cerebral collateral circulation I. Factors influencing collateral blood flow. *Neurology*, **7** : 447-458, 1957.
- 20) Meyer, J. S. : Importance of ischemic damage to small vessels in experimental cerebral infarction. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **17** : 571-585, 1958.
- 21) Meyer J. S., Sawada, T., Kitamura, A., and Toyoda, M. : Cerebral oxygen, glucose, lactate, and pyruvate metabolism in stroke, Therapeutic considerations. *Circulation*, **37** : 1036-1048, 1968.
- 22) Meyer, J.S., Kanda, T., Fukuuchi, Y., Shimazu, K., Dennis, E. W., and Ericsson, A.D. : Clinical prognosis correlated with hemispheric blood flow in cerebral infarction. *Stroke*, **2** : 383-394, 1971.
- 23) Meyer, J. S., Fukuuchi, Y., Shimazu, K., Ohuchi, T., and Ericsson, A.D. : Effect of intravenous infusion of glycerol on hemispheric blood flow and metabolism in patients with acute cerebral infarction. *Stroke*, **3** : 168-180, 1972.
- 24) Meyer, J.S., Shimazu, K., Ohuchi, T., Okamoto, S., Koto, A., Fukuuchi, Y., and Ericsson, A.D. : Cerebral metabolic effects of glycerol infusion in diabetics with stroke. *J. Neurol. Sci.* **21** : 1-22, 1974.
- 25) Michenfelder, J. D., Fowler, W. S., and Theye, R.A. : CO_2 level and pulmonary shunting in anesthetized man. *J. Appl. Physiol.* **31** : 1471-1476, 1966.
- 26) Michenfelder, J.D., and Sundt, T.M. : Cerebral ATP and lactate levels in the squirrel monkey following occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke*, **2** : 319-326, 1971.
- 27) 森田幸雄 : 頭部外傷時の心肺循環動態に関する実験的研究. 日大医学雑誌, **22** : 472-485, 1963.
- 28) 及川弘 : 犬の生物学. 東京朝倉書店, 1969.
- 29) Olsson, Y., Crowell, R. M., and Klatzo, I. : The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Neuropath. (Berl.)* **18** : 89-102, 1971.
- 30) 小野勢津男 : 高血圧性脳出血急性期における肺水腫発生機序およびその病態に関する実験的研究. 神経進歩, **4** : 1017-1028, 1968.
- 31) 太田黒美 : 超低温下心血流遮断許容時間の延長に関する実験的研究. 日本胸部外科学会雑誌, **14** : 267-289, 1966.
- 32) Rob, C. G. : Operation for acute completed stroke due to thrombosis of the internal carotid artery. *Surgery*, **65** : 862-865, 1969.
- 33) 齊藤十六, 富井信明, 森 澄夫, 稲垣義明, 渡辺昌平 : 肺水腫の発生に関する神経性因子. 呼吸と循環, **2** : 176-178, 1954.
- 34) Sato, K., Yamaguchi, M., Mullan, S., Evans, J.P., and Ishii, S. : Brain edema, A study of biochemical and structural alterations. *Arch. Neurol.* **21** : 413-424, 1969.
- 35) Schuurmans Stekhoven, J.H., and Kreuzer, F. : Shunt component of alveolar-arterial oxygen pressure difference and atelectasis. *Resp. Physiol.* **3** : 192-202, 1967.
- 36) Shinohara, Y., Meyer, J. S., Kitamura, A., Toyoda, M., and Ryu, T. : Measurement of cerebral hemispheric blood flow by intracarotid injection of hydrogen gas, Validation of the method in the monkey. *Circ. Res.* **25** : 735-745, 1969.
- 37) 新谷 彬 : 実験的中大脳動脈閉塞症に対する血流再建術の検討. 脳神経外科, **1** : 77-83, 1973.
- 38) Smith, Mj. D. S., Duckert, Captain, T. B., and Kempe, Colonel, L. G. : Temporary experimental intracranial vascular occlusion—Effect of massive doses of heparin on brain survival. *J. Neurosurg.* **30** : 537-544, 1969.
- 39) Sundt, T.M., Grant, W.C., and Garcia, J.H. : Restoration of middle cerebral artery flow in experimental infarction. *J. Neurosurg.* **31** : 311-322, 1969.
- 40) Sundt, T. M., and Waltz, A. G. : Cerebral

- ischemia and reactive hyperemia, Studies of cortical blood flow and microcirculation before, during, and after temporary occlusion of middle cerebral artery of squirrel monkeys. *Circ. Res.* **28** : 426-433, 1971.
- 41) Symon, L.: Observations on the leptomeningeal collateral circulation in dogs. *J. Physiol.* **154**: 1-14, 1960.
- 42) Symon, L.: A comparative study of middle cerebral pressure in dogs and macaques. *J. Physiol.* **191** : 449-465, 1967.
- 43) Teraura, T., Meyer, J. S., Sakamoto, K., Hashi, K., Marx, P., Sterman-Marinchescu, C., and Shinmaru, S.: Hemodynamic and metabolic concomitants of brain swelling and cerebral edema due to experimental cerebral infarction. *J. Neurosurg.* **36** : 728-744, 1972.
- 44) Thompson, J. E., Austin, D. J., and Patman, R. D.: Endarterectomy of the totally occluded carotid artery for stroke, Results in 100 operations. *Arch. Surg.* **95** : 791-801, 1967.
- 45) ト部美代志. 瀬川安雄. 葛葉 晋. 坪川孝志. 泉 海一: 中枢性肺水腫の研究. 呼吸と循環, **6**: 193-199, 1958.
- 46) ト部美代志: 術後急性肺水腫—特に中枢神経系の関連について—臨床外科, **15** : 737-758, 1960.
- 47) Welch, K. M. A., Hashi, K., and Meyer, J. S.: Cerebrovascular response to intracarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **36** : 724-735, 1973.
- 48) Wong, M., Escobar, E. E., and Martinez, G.: Effect of continuous pressure breathing on right ventricular volumes. *J. Appl. Physiol.* **22** : 1053-1060, 1967.
- 49) Wylie, E. J., Hein, M. F., and Adams, J. E.: Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J. Neurosurg.* **21** : 212-215, 1964.
- 50) Yamaguchi, T., Regli, F., and Waltz, A. G.: Effect of PaCO₂ on hyperemia and ischemia in experimental cerebral infarction. *Stroke*, **2** : 139-147, 1971.
- 51) Yasargil, M. G.: Diagnosis and indications for operations in cerebrovascular occlusive disease, pp. 95-119, In: Yasargil, M. D. (ed.) *Microsurgery, Applied to Neurosurgery*, Georg. Thieme Verlag, Stuttgart, 1960